

## **Dieta Mediterránea: evidencias epidemiológicas de sus efectos beneficiosos sobre la salud.**

Sánchez-Villegas A<sup>1</sup>, Martínez-González MA<sup>1</sup>, Martínez JA<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Unidad de Epidemiología y Salud Pública. Universidad de Navarra.

<sup>2</sup>Departamento de Fisiología y Nutrición. Universidad de Navarra.

Correspondencia: Dr. Miguel Angel Martínez-González

Unidad de Epidemiología y Salud Pública

Facultad de Medicina. Universidad de Navarra

Irunlarrea s/n 31080 Pamplona

FAX: 948-425649

E-mail: [mamartinez@unav.es](mailto:mamartinez@unav.es)

El concepto de dieta mediterránea fue desarrollado por Keys y Grande en los años cincuenta refiriéndose a los distintos hábitos alimentarios observados en el área mediterránea<sup>1</sup>. Posteriormente, el término “dieta mediterránea” se ha asignado al patrón dietético seguido en las regiones productoras de aceite de oliva en torno al Mediterráneo (principalmente Creta, Grecia y el sur de Italia) y que fue descrito en los últimos años de la década de los cincuenta y en los primeros de la década de los sesenta<sup>2</sup>.

Aunque existan diferencias y variantes en el consumo de ciertos alimentos y nutrientes en este patrón dietético, se pueden establecer características comunes. Existe un abundante consumo de alimentos procedentes de plantas y árboles tales como las frutas, verduras, pan, patatas, alubias, frutos secos, cereales, pasta, semillas y legumbres. El porcentaje energético de ácidos grasos saturados es menor al 7-8% de la energía, con un porcentaje de grasas totales elevado, comprendido entre un 30-35% de la energía según distintas áreas. La principal fuente de grasa es monoinsaturada, ya que el aceite de oliva es abundantemente utilizado para ensaladas y para cocinar.

La dieta mediterránea ha sido postulada como un factor protector frente a la enfermedad coronaria. En un ensayo de prevención secundaria de cardiopatía isquémica, el seguimiento de una dieta mediterránea redujo los reinfartos y la mortalidad coronaria en un 72% y de forma significativa<sup>3</sup>. La similitud de algunos factores de riesgo y cierta evidencia empírica y de mecanismos de acción, apoya la hipótesis de que algunos aspectos de la dieta mediterránea pueden ofrecer también protección frente a la incidencia de diabetes mellitus tipo 2<sup>4</sup>, de hipertensión arterial<sup>5</sup> y de accidentes cerebrovasculares<sup>6</sup>. También se ha sugerido su efecto beneficioso sobre algunos tipos de cáncer. Se ha calculado que hasta un 25% de la incidencia de cáncer colorrectal, aproximadamente un 15% de la incidencia de cáncer de mama y aproximadamente un 10% de la incidencia de cáncer de próstata, páncreas y endometrio, podrían prevenirse si las poblaciones occidentales industrializadas, cambiaran su dieta cotidiana por una dieta mediterránea<sup>7</sup>.

## ACEITE DE OLIVA

### Consumo de aceite de oliva y enfermedad coronaria

La enfermedad coronaria es el problema de salud más importante de la población adulta de los países desarrollados constituyendo la primera causa de mortalidad. Sin embargo, el área mediterránea, junto con Japón y China, presenta las tasas más bajas de mortalidad por enfermedad coronaria del mundo. Uno de los factores que podrían explicar este fenómeno es el abundante empleo de aceite de oliva.

El ácido oleico es el ácido graso más importante del aceite de oliva. Se trata de un ácido graso monoinsaturado con propiedades antitrombóticas. Se ha visto asociado a una reducción de la síntesis de DNA en las células de músculo liso arterial y puede jugar un papel importante en la disminución de las lesiones arterioscleróticas<sup>8</sup>. Las dietas ricas en ácidos grasos monoinsaturados aumentan más la resistencia a la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL). En el estudio de las enfermeras americanas, se comprobó que la ingesta de ácidos grasos saturados y de ácidos grasos monoinsaturados tipo *trans* estaba asociada a un mayor riesgo cardiovascular mientras la de ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados resultaba protectora<sup>9</sup>.

Además, la fracción no grasa del aceite de oliva virgen es rica en compuestos polifenólicos como el hidroxitorosol, la oleuropeína, los flavonoides y las catequinas que han demostrado tener propiedades antioxidantes en estudios tanto “in vivo” como “in vitro”<sup>10,11</sup>. El aceite de oliva posee al menos otros tres antioxidantes, la vitamina C, el  $\alpha$ -tocoferol (vitamina E) y en menor cantidad el  $\beta$ -caroteno. Aunque ensayos aleatorizados no han demostrado, en general, una reducción de la mortalidad coronaria o del infarto de miocardio en el grupo tratado con vitamina E (Tabla 1), los estudios observacionales, de casos y controles y de cohortes (Tabla 2), han encontrado una asociación inversa de la vitamina E sobre la cardiopatía isquémica.

#### Consumo de aceite de oliva e hipertensión

Existen ciertas evidencias sobre el efecto beneficioso de los ácidos grasos monoinsaturados y específicamente del aceite de oliva sobre los niveles de tensión arterial. Ferrara *et al* realizaron un ensayo clínico para valorar el efecto de los ácidos grasos monoinsaturados medidos a través del consumo de aceite de oliva, y de los ácidos grasos poliinsaturados, medidos a través del consumo de aceite de girasol, sobre la hipertensión arterial. Mientras que se encontró una fuerte reducción en el uso de fármacos antihipertensivos en el grupo asignado a aceite de oliva, la reducción en el uso fue mucho menor en el grupo asignado a aceite de girasol<sup>5</sup>. En varios estudios experimentales se ha comprobado que una dieta rica en ácidos grasos monoinsaturados puede reducir significativamente la presión arterial sistólica y diastólica en comparación con otras dietas. Un ensayo aleatorizado llevado a cabo en una zona rural del sur de Italia, encontró un incremento de la presión arterial sistólica y diastólica cuando el aceite de oliva era sustituido por ácidos grasos saturados<sup>12</sup>. Rasmussen *et al* compararon los efectos de una dieta rica en aceite de oliva con los de una dieta rica en hidratos de carbono, observando un efecto beneficioso para este tipo de aceite<sup>13</sup>. Thomsen *et al* compararon los niveles de presión arterial entre sujetos sometidos

bien a una dieta rica en ácidos grasos monoinsaturados o bien rica en poliinsaturados encontrando una reducción significativa de la presión arterial en el grupo correspondiente al consumo de aceite de oliva<sup>14</sup>. En otro estudio llevado a cabo en España, se encontró una disminución en la presión arterial sistólica y diastólica en el grupo asignado al consumo de aceite de oliva, pero no en el grupo asignado a una dieta rica también en ácidos grasos monoinsaturados no provenientes del aceite de oliva sino del aceite de girasol<sup>15</sup>.

Los mecanismos por los cuales el aceite de oliva es capaz de disminuir la presión arterial son todavía desconocidos. Se piensa que la presencia de compuestos fenólicos, ausentes totalmente en el aceite de girasol, podría tener algún tipo de influencia.

Sin embargo, resultados obtenidos a partir de los grandes estudios de cohortes americanos no encontraron asociación entre los diferentes tipos de grasa y la incidencia de hipertensión.

#### Consumo de aceite de oliva y accidente cerebrovascular

El estudio de Framingham encontró que, mientras el consumo abundante de grasas saturadas estaba relacionado con un aumento del riesgo cerebrovascular, la ingesta de grasas monoinsaturadas reducía el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico en los hombres<sup>16</sup>. De la misma manera, un estudio de casos y controles, advirtió una posible asociación inversa de los ácidos grasos monoinsaturados sobre los accidentes cerebrovasculares en comparación con los ácidos grasos saturados<sup>17</sup>. Sin embargo, los estudios epidemiológicos que han tratado de establecer una relación inversa con las vitaminas antioxidantes (incluidos los carotenos y los flavonoides) no son consistentes. A pesar del contenido del aceite de oliva en sustancias antioxidantes, no parece que la vitamina E, la vitamina C o los carotenos protejan específicamente frente a la incidencia de accidente cerebrovascular. En el estudio *Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study* solamente el  $\beta$ -caroteno se asoció inversamente al riesgo de accidente cerebrovascular después de ajustar por el resto de antioxidantes, no encontrando asociación con la vitamina E, la vitamina C ni con los flavonoides<sup>18</sup>.

#### Consumo de aceite de oliva y diabetes mellitus tipo 2

El aceite de oliva puede favorecer el control de la glucemia en la diabetes. Existen evidencias del efecto beneficioso de una dieta rica en grasas monoinsaturadas, mejorando los perfiles lipoproteicos y glucémicos en pacientes diabéticos. Una dieta rica en ácidos grasos monoinsaturados tiene un mejor efecto sobre la glucemia y la insulinemia que una dieta rica en otros tipos de grasa. La sustitución en paciente con diabetes mellitus tipo 2 de una dieta donde las grasas predominantes son los ácidos grasos

poliinsaturados por grasas monoinsaturadas conlleva a una reducción de la resistencia insulínica y una restauración de la vasodilatación endotelio-dependiente<sup>4</sup>.

En la mayoría de los estudios prospectivos publicados, sólo una pequeña proporción de los individuos estudiados consumía altas cantidades de aceite de oliva, por lo que hay poca información sobre sus efectos.

## VINO

### Consumo de vino y enfermedad coronaria

Varios estudios poblacionales han mostrado una relación en forma de J entre el consumo de bebidas alcohólicas y la mortalidad por todas las causas. Igualmente, es ampliamente conocida la asociación inversa del consumo moderado de alcohol con el riesgo de enfermedad coronaria<sup>19</sup>. Estudios que comparaban diferentes países, encontraron además una asociación inversa del consumo de vino sobre las tasas de cardiopatía isquémica<sup>20</sup>. Estudios de laboratorio han sugerido que el consumo de vino tinto incrementa la concentración plasmática de compuestos fenólicos y la concentración sérica de ácido úrico, compuestos capaces de reducir la oxidación de las LDL. El vino, y más concretamente el vino tinto, podría ofrecer una mayor protección frente a la enfermedad coronaria que otras bebidas alcohólicas. Este efecto podría ser mediado por su contenido en polifenoles y por otros efectos, como sugieren los siguientes mecanismos encontrados: inhibición de la agregación plaquetaria, relajación de los vasos y propiedades antioxidantes. A pesar de que existan hallazgos de laboratorio, la mayoría de los estudios epidemiológicos, no han detectado diferencias entre los diferentes tipos de bebidas alcohólicas.

Sin embargo, recientemente, e análisis combinado de estudios previos apunta hacia que este efecto protector parece ser superior con el vino que con otras bebidas alcohólicas<sup>21</sup>.

En el sur de Europa, donde existe un consumo de vino regular, se han llevado a cabo pocos estudios epidemiológicos para valorar la relación entre el consumo individual de vino y el riesgo de enfermedad coronaria. El estudio de los Siete Países halló unas menores tasas de mortalidad entre los bebedores moderados frente a los bebedores intensos o los abstemios<sup>22</sup>.

Un estudio ecológico llevado a cabo en España encontró una fuerte asociación inversa entre el consumo de vino y la cardiopatía isquémica<sup>23</sup>. El consumo moderado de vino tuvo una asociación inversa frente a la mortalidad coronaria, mientras un alto consumo la tuvo directa.

### Consumo de vino y accidente cerebrovascular

Varios estudios han sugerido una relación en forma de U o en forma de J entre el consumo de alcohol y el riesgo de accidente cerebrovascular. En el *Physicians' Health Study* se encontró que el consumo bajo a moderado de alcohol reducía el riesgo total de accidente cerebrovascular isquémico<sup>24</sup>.

Las propiedades antioxidantes de los compuestos polifenólicos encontrados en el vino tinto, podrían explicar, en parte, el efecto protector del alcohol sobre el accidente cerebrovascular. Las diferencias de efecto entre el vino y otras bebidas alcohólicas se debería precisamente a estas sustancias y no a su contenido alcohólico.

### Consumo de vino y diabetes mellitus tipo 2

Algunos estudios han sugerido que un moderado consumo de alcohol puede incrementar la sensibilidad a la insulina y disminuir su resistencia. Se encontró una relación en forma de U entre el consumo de alcohol y la sensibilidad insulínica en el *Insulin Resistance and Atherosclerosis Study*<sup>25</sup>. El consumo moderado de alcohol puede mejorar la respuesta a la glucosa observada tras la ingestión de hidratos de carbono. Además, datos provenientes de grandes estudios prospectivos, tales como el *Physicians' Health Study*, han mostrado una asociación inversa entre el consumo bajo-moderado de alcohol y el consiguiente riesgo de padecer diabetes<sup>26</sup>.

## FRUTAS Y VERDURAS

### Consumo de frutas y verduras y enfermedad coronaria

Las bajas tasas de enfermedad coronaria en los países mediterráneos pueden ser debidas, en parte, al alto consumo de frutas y verduras.

En el *Physicians' Health Study*, la incidencia de enfermedad coronaria fue un 25% menor en los sujetos que consumían 2,5 o más raciones diarias de verduras frente a aquellos que consumían menos de 1 diaria<sup>27</sup>. Law *et al* integraron los resultados de varios estudios de cohortes en un metanálisis que valoró la relación entre el consumo de frutas y verduras con la incidencia de cardiopatía isquémica. El resultado fue una disminución del riesgo aproximadamente del 15% en los individuos situados por encima del percentil 90 de consumo con respecto a los que estaban bajo el percentil 10, aunque no fue significativo<sup>28</sup>.

La acción de estos grupos de alimentos sobre la enfermedad coronaria se cree que es debida a su composición, que incluye grandes cantidades de fibra y vitaminas, principalmente folatos y antioxidantes.

Se ha sugerido que la fibra dietética tiene un efecto protector sobre el riesgo de enfermedad coronaria (Tabla 3). En algunos estudios, el efecto protector de la fibra sobre la enfermedad coronaria, se pudo explicar por la fibra proveniente de cereales o frutos secos, en vez de por la fibra de la fruta.

La hiperhomocisteinemia ha sido considerada como posible factor de riesgo de aterosclerosis. Recientemente se han realizado dos metanálisis que trataban de valorar el efecto de la hiperhomocisteinemia sobre la enfermedad coronaria. Uno de ellos no realizó una estimación conjunta del RR ponderado, ya que estimó que los resultados no eran combinables<sup>29</sup>. El segundo sí lo hizo aunque considera la posible existencia de un sesgo de publicación de los resultados obtenidos<sup>30</sup>.

Los folatos y las vitaminas B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub>, abundantes en frutas y verduras, son importantes cofactores del metabolismo de la homocisteína. El consumo de frutas y verduras ricas en estos cofactores ha sido inversamente asociado al riesgo de enfermedad coronaria. Recientemente, un estudio ecológico español, ha relacionado una mayor ingesta de estas vitaminas con una menor mortalidad por cardiopatía isquémica en España, encontrando una menor tasa de mortalidad en las provincias en las que las dietas eran ricas en folatos y en vitamina B<sub>12</sub><sup>31</sup>.

Diversos estudios bioquímicos y metabólicos han determinado las propiedades de los antioxidantes contenidos en frutas y verduras. Entre estas sustancias destacan la vitamina C, la vitamina E, el  $\beta$ -caroteno y otros carotenoides y compuestos polifenólicos como los flavonoides. Sin embargo, existen discrepancias según el tipo de estudio realizado.

La asociación negativa entre la ingesta de flavonoides y el riesgo cardiovascular ha sido hallada en estudios de intervención<sup>32</sup> y en estudios observacionales<sup>33</sup>.

#### Consumo de frutas y verduras e hipertensión

El *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH) se analizó el efecto de dos tipos de dieta sobre la presión arterial. Una dieta control, típica americana y una dieta combinada rica en fruta, verduras y productos lácteos bajos en grasa. Junto a las dos dietas (control y DASH) se asignó aleatoriamente a los sujetos a tres niveles de ingesta de sodio. Además del efecto beneficioso de la reducción de sodio, la dieta rica en frutas, verduras y productos lácteos bajos en grasa (dieta DASH) disminuyó la presión arterial en los tres grupos de ingesta de sodio<sup>34</sup>.

La ingesta de fibra, fruta y verdura se ha asociado negativamente con la presión sistólica y diastólica en estudios prospectivos de cohortes. El *Health Professionals Follow-up Study* encontró una asociación protectora sobre la hipertensión arterial de la fibra proveniente de la fruta<sup>35</sup>. El *Nurses' Health*

*Study*, los resultados relacionados con el riesgo de desarrollar hipertensión arterial no fueron consistentes aunque una alta ingesta de fibra mostró una asociación lineal inversa con la presión arterial sistólica y diastólica<sup>36</sup>.

Las frutas y las verduras son ricas en minerales tales como el potasio. Un metanálisis de ensayos clínicos aleatorizados encontró que la suplementación con potasio reducía tanto la presión arterial sistólica (-5,9 mmHg) como la diastólica (-3,4 mm Hg)<sup>37</sup>.

#### Consumo de frutas y verduras y accidente cerebrovascular

Grandes estudios de cohortes han encontrado una asociación inversa entre el consumo de frutas y verduras y el riesgo de accidente cerebrovascular (Tabla 4).

Sin embargo, los antioxidantes contenidos en estos alimentos no parecen jugar un papel muy importante en la prevención del accidente cerebrovascular. En la mayoría de los estudios observacionales más recientes, la vitamina C, E y el  $\beta$ -caroteno no ofrecieron protección frente al accidente cerebrovascular. Keli *et al* no encontraron asociación entre la vitamina C y la vitamina E y el riesgo de accidente cerebrovascular, pero la hallaron con los flavonoides<sup>38</sup>.

Con respecto al potasio, micronutriente abundante en este grupo de alimentos, el *Health Professionals Follow-up Study* halló una asociación inversa entre una alta ingesta de potasio y el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico y total, particularmente entre los hombres con hipertensión arterial<sup>39</sup>. El *Nurses' Health Study* encontró también una asociación inversa entre el potasio y el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico, pero esta asociación dejaba de ser estadísticamente significativa al ajustar por la ingesta de otro micronutriente, el calcio<sup>40</sup>.

#### Consumo de frutas, verduras y diabetes mellitus tipo 2

El consumo de frutas y verduras se ha visto inversamente asociado al riesgo de diabetes mellitus tipo 2. Así, el *Nurses' Health Study* mostró una asociación inversa entre el consumo de verduras y el riesgo de desarrollar diabetes, pero no hubo relación con el consumo de fruta<sup>41</sup>.

En el *Seventh-Day Adventists Study*, el consumo de carne estaba asociado con una mayor mortalidad por diabetes, mientras que las dietas vegetarianas reducían el riesgo<sup>42</sup>.

Del mismo modo, un ensayo dietético aleatorizado concluyó que aquellos individuos asignados a una dieta con alto contenido en verduras presentaba menor incidencia de diabetes mellitus tipo 2 que el grupo control<sup>43</sup>.



En una investigación con diseño transversal donde se valoraba el consumo de ensaladas y verduras frescas a lo largo del año, se halló una disminución del riesgo de intolerancia a la glucosa<sup>44</sup>. El mecanismo por el cual las ensaladas y las verduras frescas pueden prevenir la intolerancia a la glucosa está posiblemente relacionado con algunos componentes de estos grupos de alimentos como son los antioxidantes y la fibra.

Las limitadas evidencias indirectas que se tienen sobre el efecto protector del  $\beta$ -caroteno sobre el riesgo de desarrollar diabetes provienen de varios estudios observacionales que asociaron un alto consumo de verduras ricas en carotenoides con una disminución del riesgo de diabetes mellitus tipo 2<sup>41</sup>.

Sin embargo, Liu *et al* no detectaron ningún cambio en el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 entre los diversos niveles de exposición al  $\beta$ -caroteno en el *Physicians' Health Study*<sup>45</sup>.

Con respecto al efecto de la ingesta de vitamina E sobre la diabetes, se han realizado también diversos estudios. En el seguimiento de una cohorte de casi 1000 hombres finlandeses se encontró una fuerte asociación entre un bajo nivel de vitamina E y el aumento de riesgo de desarrollar diabetes después de 4 años de seguimiento<sup>46</sup>.

Se ha sugerido que la vitamina C podría jugar también un papel etiológico importante en la diabetes. Un estudio poblacional dirigido a valorar la posible relación entre dieta, cáncer y enfermedades crónicas examinó la asociación entre los niveles plasmáticos de vitamina C, el diagnóstico auto-declarado de diabetes y los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA<sub>1c</sub>). Se encontró una asociación inversa entre los niveles plasmáticos de vitamina C y la HbA<sub>1c</sub><sup>47</sup>.

## CEREALES

### Consumo de cereales y enfermedad coronaria

Los cereales, y más concretamente los cereales integrales, pueden jugar un papel importante en la etiología de la enfermedad coronaria. Un metanálisis basado en 12 estudios de cohortes calculó una reducción del 26% del riesgo para aquellos individuos con un alto consumo de este grupo de alimentos<sup>48</sup>.

Otros estudios independientes de cohortes, han hallado un menor riesgo cardiovascular en el grupo de mayor consumo de cereales integrales. Así, se encontró una reducción del 50% del riesgo de infarto de miocardio no fatal y un 25% de reducción en el infarto de miocardio fatal en el estudio *Seventh-Day Adventists*<sup>49</sup>. Liu *et al*, en la cohorte *Women's Health Study*, encontraron una fuerte asociación inversa entre el consumo de este tipo de cereal y el riesgo de enfermedad coronaria<sup>50</sup>. Recientemente, la cohorte

de las enfermeras americanas halló también una asociación inversa entre el consumo de cereales integrales y el riesgo de accidente cerebrovascular<sup>51</sup>.

Los mecanismos biológicos por los cuales pueden ejercer su efecto protector los cereales integrales parecen ser múltiples. Los cereales integrales contienen una mayor cantidad de fibra, sustancias antioxidantes (como la vitamina E, folatos y compuestos polifenólicos) y fitoestrógenos. De todos estos compuestos, parece ser la fibra el factor más importante para la reducción del riesgo asociada a los cereales integrales<sup>52</sup>. Estudios epidemiológicos han sugerido que la fibra o los alimentos ricos en fibra protegen frente a la enfermedad coronaria (Ver Tabla 3).

#### Consumo de cereales y diabetes mellitus tipo 2

Resultados recientes del estudio de las enfermeras americanas han sugerido una asociación inversa entre el consumo de cereales integrales y el riesgo de diabetes mellitus tipo 2, ya que una alta razón entre los cereales refinados e integrales se asoció significativamente con un incremento del riesgo de diabetes<sup>53</sup>. Otro estudio encontró una asociación inversa para la diabetes con los cereales integrales y la fibra cereal, pero no con los cereales refinados<sup>54</sup>. Estos estudios sugieren que los cereales deberían consumirse mínimamente procesados para reducir la incidencia de diabetes.

De nuevo, la fibra cereal, más abundante cuando estos alimentos son integrales, parece jugar un papel importante en la etiología de la diabetes mellitus tipo 2. La fibra está inversamente asociada con el riesgo de diabetes solo de forma débil, pero la fibra cereal puede tener un efecto protector independiente frente a esta patología. Por ello, dietas con bajo contenido en fibra cereal incrementan el riesgo de diabetes.

En el *Nurses' Health Study*, las dietas con bajo contenido en fibra cereal han sido asociadas con mayor riesgo de diabetes mellitus tipo 2, independientemente de otros factores de riesgo dietéticos y no dietéticos<sup>55</sup>.

Resultados de estudios metabólicos han sugerido que los hidratos de carbono con altos índices glucémicos incrementan la demanda de insulina, acentúan la hiperinsulinemia y constituyen un factor de riesgo de desarrollar diabetes<sup>55</sup>. Además, Liu *et al* han asociado la carga glucémica con mayor riesgo de infarto de miocardio<sup>56</sup>.

Por su constitución, los cereales integrales son digeridos lentamente y presentan bajas cargas glucémicas. Los cereales refinados poseen mayores respuestas glucémicas e insulínicas. Jenkins *et al* examinaron los efectos metabólicos del pan con diferente contenido en cereal integral y encontraron una

tendencia estadísticamente significativa entre el aumento del contenido integral y la disminución de la respuesta glucémica<sup>57</sup>.

## LEGUMBRES

### Consumo de legumbres y enfermedad coronaria

Se ha comprobado el efecto hipocolesterolemizante de las legumbres, y específicamente de la soja, debido a su contenido en proteína vegetal. Más de 40 estudios han encontrado un efecto reductor del colesterol cuando la soja se añadió o reemplazó a las proteínas animales en la dieta<sup>58</sup>.

Otros componentes importantes de las legumbres son las isoflavonas. Se ha demostrado que las isoflavonas de la soja, estructuralmente similares a los estrógenos, interactúan con los receptores estrogénicos y pueden disminuir la concentración de colesterol sérico por mecanismos similares<sup>59</sup>.

Sin embargo, aunque se conocen los beneficios de la soja, otras legumbres, más típicas de la región mediterránea, no han sido tan estudiadas ni desde el punto de vista bioquímico ni desde el epidemiológico.

### Consumo de legumbres y diabetes mellitus tipo 2

El alto contenido de las legumbres en hidratos de carbono y fibra contribuye a sus bajos índices glucémicos que reducen el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2.

Un estudio prospectivo llevado a cabo en Holanda sobre una cohorte de ancianos seguidos durante 4 años, encontró una asociación inversa entre el consumo de legumbres y la tolerancia a la glucosa<sup>60</sup>. De la misma manera, se ha observado un descenso de la glucemia al incrementar el consumo de legumbres en el estudio de los Siete Países<sup>61</sup>.

## PATRÓN DE DIETA MEDITERRÁNEA

Muchos estudios prospectivos han valorado la relación entre ciertos nutrientes y la incidencia de diversas enfermedades crónicas. Sin embargo, muy pocos han relacionado un patrón dietético en su conjunto con el riesgo de estos trastornos. La gran variedad de alimentos, con sus combinaciones de nutrientes, que componen un patrón dietético determinado, pueden interactuar entre sí teniendo efectos sinérgicos o antagónicos. La dieta mediterránea es un patrón dietético seguido en países cuyas tasas de mortalidad por enfermedad coronaria son de las más bajas del mundo. Sin embargo, la dieta mediterránea no ha sido estudiada como tal patrón en cuanto a su relación con la incidencia de enfermedades concretas.

El estudio EPIC se inició en 1995 en nueve países europeos. Se trata de una cohorte sobre dieta y cáncer. Sin embargo, no está específicamente diseñado para valorar el efecto de la dieta mediterránea<sup>62</sup>.

El estudio DRECE II, ha tratado de relacionar la dieta con el riesgo cardiovascular en España, pero hasta el momento los resultados publicados son limitados y el porcentaje de seguimiento fue escaso<sup>63</sup>.

Existen 4 estudios de cohortes que estudiaron la relación entre la supervivencia global y la dieta mediterránea. Tres de ellos incluso definieron un patrón combinado de dieta mediterránea. Sin embargo, estos estudios incluyeron cohortes de ancianos, pero no población de edades medias y contaban con un pequeño tamaño de muestra (n=161, n=182, n=330, n=209). Tres de ellos<sup>64, 65, 66</sup> valoraron la exposición a patrones dietéticos en vez de ingesta de nutrientes. El patrón dietético definido *a priori*, que reflejaba la típica dieta mediterránea, mostró en general un efecto favorable para la supervivencia, pero lo que se valoró en estas 4 cohortes fue la mortalidad total<sup>64, 65, 66, 67</sup> sin realizarse análisis específicos de incidencia de enfermedad coronaria ni incluso de mortalidad por causa cardiovascular. Por tanto, hacen falta mayores evidencias para apoyar el papel protector del patrón de dieta mediterráneo frente a la ocurrencia de cardiopatía isquémica.

#### EL PROYECTO SUN (Seguimiento Universidad de Navarra)

El proyecto SUN (Seguimiento Universidad de Navarra) es un estudio basado en una cohorte de graduados universitarios. Pretende identificar los nutrientes específicos de la dieta mediterránea responsables de su aducido papel protector frente a diferentes patologías. Además, busca determinar el posible papel protector desempeñado sobre ciertas enfermedades por los principales elementos de la dieta mediterránea como pueden ser el aceite de oliva, las frutas o la baja carga glucémica.

**Tabla 1. Estudios experimentales con diseño aleatorizado sobre la vitamina E y la EC.**

Estudios	Nº de individuos		Seguimiento (años)	Desenlace	Resultados RR (IC 95%)
	Tratado	Placebo			
CHAOS <sup>68</sup>	1035	967	1,4	MC	1,18 (0,62-2,27)
				IM	0,23 (0,11-0,47)*
ATBC <sup>69</sup>	466	438	5,3	MC	1,05 (0,80-1,37)
				IM	0,89 (0,67-1,20)
ATBC <sup>70</sup>	6820	6849	6,1	MC	0,90 (0,75-1,08)
				IM	1,04 (0,89-1,22)
GISSI <sup>71</sup>	2830	2828	3,5	MC+IM	0,87 (0,73-1,04)
HOPE <sup>72</sup>	4761	4780	4,5	MC	1,05 (0,90-1,22)
				IM	1,02 (0,90-1,15)
PPP <sup>73</sup>	2231	2264	3,6	MC	0,86 (0,49-1,52)
				IM	1,01 (0,56-2,03)

\* Resultado estadísticamente significativo ( $p < 0,05$ ).

RR: Riesgo Relativo.

MC: Mortalidad coronaria.

IM: Infarto de miocardio.

CHAOS: *Cambridge Heart Antioxidant Study*.

ATBC: *Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study Group*.

GISSI: *Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico*.

HOPE: *Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators*.

PPP: *Primary Prevention Project*.

**Tabla 2. Principales estudios observacionales prospectivos sobre la vitamina E y la EC.**

Estudio	Nº individuos	Seguimiento (años)	Resultados RR (IC 95%)
NHS <sup>74</sup>	87245	8	0,65 (0,56-0,75)* <sup>‡</sup>
HPFS <sup>75</sup>	39910	4	0,68 (0,62-0,75)* <sup>‡</sup>
Knekt et al <sup>76</sup>	5133	14	0,56 (0,41-0,76)* <sup>‡</sup>
Kushi et al <sup>77</sup>	34486	7	0,96 (0,86-1,07) <sup>‡</sup>
Watkins et al <sup>78</sup>	1063023	7	0,94 (0,88-1,01) <sup>‡</sup> 0,90 (0,82-0,99)* <sup>§</sup>

\* Resultado estadísticamente significativo ( $p < 0,05$ ).

<sup>‡</sup> Riesgo Relativo (RR) de EC al comparar percentil 90 (P90) de ingesta vs percentil 10 (P10).

<sup>†</sup> Riesgo Relativo (RR) de cardiopatía isquémica en hombres sin historia cardiaca previa al comparar uso vs no uso de vitamina E.

<sup>§</sup> Riesgo Relativo (RR) de cardiopatía isquémica en mujeres sin historia cardiaca previa al comparar uso vs no uso de vitamina E.

NHS: *Nurses' Health Study*.

HPFS: *Health Professionals Follow-up Study*.

**Tabla 3. Estudios prospectivos sobre la fibra y la EC<sup>a</sup>.**

Estudio	Tipo de fibra	Nº individuos	Seguimiento (años)	Resultados RR <sup>‡</sup> (IC 95%)
HPFS <sup>79</sup>	fruta	43757	6	0,81 (0,62-1,06)
	vegetal			0,83 (0,64-1,08)
	cereal			0,71 (0,54-0,92)*
Fehily et al <sup>80</sup>	fruta	2512	5	0,58 (0,38-0,89)*
	vegetal			0,58 (0,38-0,89)*
ATBC <sup>81</sup>	fruta	21930	6	0,99 (0,78-1,27)
	vegetal			0,94 (0,77-1,14)
	cereal			0,91 (0,77-1,09)
NHS <sup>82</sup>	fruta	68782	10	0,93 (0,74-1,16)
	vegetal			1,06 (0,84-1,32)
	cereal			0,63 (0,49-0,81)*
IWHS <sup>83</sup>	fruta	31284	9	1,06 (0,76-1,47)
	vegetal			0,96 (0,71-1,31)
	cereal			0,64 (0,46-0,89)*
Metanálisis de Law <sup>28</sup>	fruta	-	-	0,86 (0,79-0,95)*
	vegetal	-	-	0,81 (0,71-0,93)*

\* Resultado estadísticamente significativo (p<0,05).

<sup>‡</sup> Riesgo Relativo (RR) de EC al comparar el percentil 90 de ingesta de fibra frente al percentil 10.

HPFS: *Health Professionals Follow-up Study*.

ATBC: *Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study*.

NHS: *Nurses' Health Study*.

IWHS: *Iowa Women's Health Study*.

<sup>a</sup> Datos parcialmente reproducidos de Law M.R. *et al* (28).

**Tabla 4. Resumen de los estudios observacionales de cohortes de la relación entre la ingesta de frutas y vegetales y el riesgo de ACV.**

Estudio	Nº individuos	Exposición	Seguimiento (años)	Resultado RR (95%)
Gaziano et al <sup>84</sup>	1299	zanahorias	5	0,40 (0,17-0,98) <sup>*‡</sup>
		ensaladas		0,49 (0,31-0,71) <sup>*‡</sup>
NHS <sup>6</sup>	75596	frutas	14	0,69 (0,49-0,98) <sup>*‡</sup>
		verduras		0,95 (0,86-1,06) <sup>†</sup>
HPFS <sup>6</sup>	38683	frutas	8	0,93 (0,82-1,05) <sup>†</sup>
		verduras		0,98 (0,88-1,09) <sup>†</sup>
Gillman et al <sup>85</sup>	832	frutas y verduras	20	0,75 (0,57-1,00) <sup>§</sup>

\* Resultado estadísticamente significativo ( $p < 0,05$ ).

‡ Riesgo Relativo (RR) de ACV al comparar 1 ó más raciones diarias vs < 1 ración diaria de consumo.

† Riesgo Relativo (RR) de ACV isquémico al comparar los deciles extremos.

§ Riesgo Relativo (RR) de ACV por cada incremento de 3 raciones diarias de frutas y verduras.

NHS: *Nurses' Health Study*.

HPFS: *Health Professionals Follow-up Study*.



## REFERENCIAS

1. Keys A, Grande F. Dietary fat and serum cholesterol. *Am J Public Health* 1957; 47: 1520-1530.
2. Trichopoulou A, Lagiou P. Healthy traditional Mediterranean diet: an expression of culture, history, and lifestyle. *Nutr Rev* 1997; 11: 383-389.
3. Kris-Etherton P, Eckel RH, Howard BV, St Leor S, Bazarre TL. Lyon Diet Heart Study. Benefits of a Mediterranean-Style, National Cholesterol Education Program/American Heart Association Step I Dietary Pattern on Cardiovascular Disease. *Circulation* 2000; 103: 1823-1825.
4. Ryan M, Mc Inerney D, Owens D, Collins P, Johnson A, Tomkin GH. Diabetes and the Mediterranean diet: a beneficial effect of oleic acid. *QJM* 2000; 93: 85-91.
5. Ferrara LA, Raimondi S, d'Episcopo L, Guilda L, Dello Russo A, Marotta T. Olive oil and reduced need for antihypertensive medications. *Arch Intern Med* 2000; 160: 837-842.
6. Joshipura KJ, Ascherio A, Manson JA, et al. Fruit and vegetable intake in relation to risk of ischemic stroke. *JAMA* 1999; 282: 1233-1239.
7. Trichopoulou A, Lagiou P, Kuper H, Trichopoulos D. Cancer and Mediterranean dietary traditions. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9: 869-873.
8. Massaro M, Carluccio MA, De Caterina R. Direct vascular antiatherogenic effects of oleic acid: a clue to the cardioprotective effects of the Mediterranean diet. *Cardiologia* 1999; 44: 507-513.
9. Hu FB, Stampfer MJ, Rimm E, et al. Dietary fat and coronary heart disease: a comparison of approaches for adjusting for total energy intake and modeling repeated dietary measurements. *Am J Epidemiol* 1999; 149: 531-540.
10. Caruso D, Berra B, Giavarini F, Cortesi N, Fedeli E, Galli G. Effect of virgin olive oil phenolic compounds on in vitro oxidation of human low density lipoproteins. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1999; 9: 102-107.
11. Fitó M, Covas MI, Lamuela-Raventós R, Vila J, Torrents J, Marrugat J. Protective effect of olive oil and its phenolic compounds against low density lipoprotein oxidation. *Lipids* 2000; 35: 633-638.
12. Strazzullo P, Ferro-Luzzi A, Siani A, et al. Changing the Mediterranean diet: effect on blood pressure. *J Hypertens* 1986; 4: 407-412.
13. Rasmussen OW, Thomsen CH, Hansen KW, Vesterlund M, Winther E, Hermansen K. Favourable effect of olive oil in patients with non-insulin-dependent diabetes. The effect on blood pressure,

blood glucose and lipid levels of a high-fat diet rich in monounsaturated fat compared with a carbohydrate-rich diet. *Ugeskrift for Laeger* 1995; 157: 1028-1032 (Abstract).

14. Thomsen C, Rasmussen OW, Hansen KW, Vesterlund M, Hermansen K. Comparison of the effects on the diurnal blood pressure, glucose, and lipid levels of a diet rich in monounsaturated fatty acids with a diet rich in polyunsaturated fatty acids in type 2 diabetic subjects. *Diab Med* 1995; 12: 600-606.
15. Ruiz-Gutierrez V, Muriana FJ, Guerrero A, Cert AM, Villar J. Plasma lipids, erythrocyte membrane lipids and blood pressure of hypertensive women after ingestion of dietary oleic acid from two different sources. *J Hypertension* 1996; 14: 1483-1490.
16. Gillman MW, Cupples LA, Millen BE, Ellison RC, Wolf PA. Inverse association of dietary fat with development of ischemic stroke in men. *JAMA* 1997; 278: 2145-2150.
17. Ricci S, Celani MG, Righetti E, et al. Fatty acid dietary intake and the risk of ischaemic stroke: a multicentre case-control study. UFA Study Group. *J Neurol* 1997; 244: 360-364.
18. Hirvonen T, Virtamo J, Korhonen P, Albanes D, Pietinen P. Intake of flavonoids, carotenoids, vitamins C and E, and risk of stroke in male smokers. *Stroke* 2000; 31: 2301-2306.
19. Rimm EB, Williams P, Fosher K, Criqui M, Stampfer MJ. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *BMJ*, 1999; 319: 1523-1528.
20. Renaud S, de Lorgeril M. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet* 1992; 339: 1523-1526.
21. Rimm EB, Klatsky A, Grobbee D, Stampfer MJ. Review of moderate alcohol consumption and reduced risk of coronary heart disease: is the effect due to beer, wine, or spirits? *BMJ* 1996; 312: 731-736.
22. Farchi G, Fidanza F, Giampaoli S, Mariotti S, Menotti A. Alcohol and survival in the Italian Rural cohorts of the Seven Countries Study. *Int J Epidemiol* 2000; 29: 667-671.
23. García Colmenero C, Rodríguez Artalejo F, Villar Álvarez F, Banegas Banegas JR, del Rey Calero J. El consumo de vino y la mortalidad por cardiopatía isquémica en España. *Med Clin (Barc)* 1998; 111: 142-144.
24. Berger K, Ajani UA, Kase CS, et al. Light-to-moderate alcohol consumption and risk of stroke among U.S. male physicians. *N Engl J Med* 1999; 341: 1557-1564.

25. Mayer-Davis EJ, Bell RA, D'Agostino R. Moderate alcohol consumption in relation to higher insulin sensitivity: The Insulin Resistance and Atherosclerosis Study. *Diabetes* 1998; 47: 409 (Abstract).
26. Ajani UA, Hennekens CH, Spelsberg A, Manson JE. Alcohol consumption and risk of type 2 Diabetes Mellitus among US Male Physicians. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1025-1030.
27. Liu S, Lee I, Ajani U, Cole S, Buring J, Manson J. Intake of vegetables rich in carotenoids and risk of coronary heart disease in men: the Physicians' Health Study. *Int J Epidemiol* 2001; 30: 130-135.
28. Law MR, Morris JK. By how much does fruit and vegetable consumption reduce the risk of ischaemic heart disease? *Eur J Clin Nutr* 1998; 52: 549-556.
29. Christen WG, Ajani UA, Glynn RJ, Hennekens CH. Blood levels of homocysteine and increased risks of cardiovascular disease: causal or casual?. *Arch Intern Med* 2000; 160: 422-434.
30. Cleophas TJ, Hornstra N. Homocysteine, a risk factor for coronary artery disease or not? a meta-analysis. *Am J Cardiol* 2000; 86: 1005-1009.
31. Medrano MJ, Sierra MJ, Almazán J, Olalla MT, López-Abente G. The association of Dietary Folate, B6, and B12 With Cardiovascular Mortality in Spain: An Ecological Analysis. *Am J Public Health* 2000; 90: 1636-1638.
32. Hirvonen T, Pietinen P, Virtanen M, et al. Intake of flavonols and flavones and risk of coronary heart disease in male smokers. *Epidemiology* 2001; 12: 62-67.
33. Yochum L, Kushi LH, Meyer K, Folsom AR. Dietary flavonoid intake and risk of cardiovascular disease in postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1999; 149: 943-949.
34. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al. Effects on Blood Pressure of Reduced Dietary Sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Diet. *N Engl J Med* 2001; 344: 3-10.
35. Ascherio A, Rimm EB, Giovannucci EL, et al. A prospective study of nutritional factors and hypertension among US men. *Circulation* 1992; 86: 1475-1484.
36. Ascherio A, Hennekens CH, Willett WC, et al. Prospective Study of Nutritional Factors, Blood Pressure, and Hypertension Among US Women. *Hypertension* 1996; 27: 1065-1072.
37. Cappuccio EP, MacGregor GA. Does potassium supplementation lower blood pressure? A meta-analysis of published trials. *J Hypertens* 1991; 9: 465-473.
38. Keli SO, Hertog MG, Feskens EJ, Kromhout D. Dietary flavonoids, antioxidant vitamins, and incidence of stroke: the Zutphen study. *Arch Intern Med* 1996; 156: 637-642.

39. Ascherio A, Rimm EB, Hernan MA, et al. Intake of potassium, calcium, and fiber and risk of stroke among US men. *Circulation* 1998; 98: 1198-1204.
40. Iso H, Stampfer MJ, Manson JAE, et al. Prospective Study of calcium, potassium, and magnesium intake and risk of Stroke in women. *Stroke* 1999; 30: 1772-1779.
41. Colditz GA, Manson JE, Stampfer MJ, Rosner B, Willett W, Speizer E. Diet and risk of clinical diabetes in women. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 1018-1023.
42. Showdon D, Phillips RL. Does a vegetarian diet reduce the occurrence of diabetes? *Am J Public Health* 1985; 75: 507-512.
43. Pan XR, Li GW, Hu YH, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997; 20: 537-544.
44. Williams DE, Wareham NJ, Cox BD, Byrne CD, Hales CN, Day NE. Frequent salad vegetable consumption is associated with a reduction in the risk of diabetes mellitus. *J Clin Epidemiol* 1999; 52: 329-335.
45. Liu S, Ajani U, Chae C, Hennekens C, Buring JE, Manson J. Long-term- $\beta$ -carotene supplementation and risk of type 2 Diabetes Mellitus. A randomized Controlled Trial. *JAMA* 1999; 282: 1073-1075.
46. Salonen JT, Nyyssönen K, Tuomainen TP, et al. Increased risk of non-insulin-dependent Diabetes Mellitus at low plasma vitamin E concentrations: a four year follow up study in men. *BMJ* 1995; 311: 1124-1127.
47. Sargeant LA, Wareham NJ, Bingham S, et al. Vitamin C and hyperglycemia in the European Prospective Investigation into Cancer—Norfolk (EPIC-Norfolk) study: a population-based study. *Diabetes Care* 2000; 23: 726-732.
48. Anderson JW, Hanna TJ, Peng X, Kryscio RJ. Whole Grain Foods and Heart Disease Risk. *J Am Coll Nutr* 2000; 19: 291S-299S.
49. Fraser GE, Sabaté J, Beeson WL, Strahan TM. A possible protective effect of nut consumption on risk of coronary heart disease: the Adventists Health Study. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1416-1424.
50. Liu S, Manson JE, Lee IM, Cole SR, et al. Fruit and vegetable intake and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Study. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 922-928.
51. Liu S, Manson JAE, Stampfer MJ, et al. Whole grain Consumption and Risk of Ischemic Stroke in Women. *JAMA* 2000; 284: 1534-1540

52. Anderson JW, Hanna TJ. Whole grains and protection against coronary heart disease: what are the active components and mechanisms. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 307-308.
53. Liu S, Manson JE, Stampfer MJ, et al. A Prospective Study of Whole-Grain Intake and Risk of Type 2 Diabetes Mellitus in US Women. *Am J Public Health*, 2000; 90: 1409-1415.
54. Meyer KA, Kushi LH, Jacobs DR Jr, Slavin J, Sellers TA, Folsom AR. Carbohydrates, dietary fiber and incident type 2 diabetes in older women. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 921-930.
55. Salmeron J, Manson JE, Stampfer J, Colditz GA, Wing AL, Willett WC. Dietary Fiber, Glycemic Load and risk of non-insulin-dependent Diabetes Mellitus in women. *JAMA* 1997; 277: 472-477.
56. Liu S, Willett WC, Stampfer MJ, et al. A prospective study of dietary glycemic load, carbohydrate intake and risk of coronary heart disease in US women. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 1455-1461.
57. Jenkins D, Wolever T, Kalmusky J. Low-glycemic index diet in hyperlipidemia: use of traditional starchy foods. *Am J Clin Nutr* 1987; 45: 66-71.
58. Anderson JW, Johnstone BM, Cook-Newell ME. Meta-analysis of effects of soy protein intake on serum lipids in humans. *N Engl J Med* 1995; 333: 276-282.
59. Anderson JW. Phytoestrogen effects in humans relative to risk for cardiovascular diseases, breast cancer, osteoporosis, and menopausal symptoms. En: Pavlik EJ (ed). *Estrogens, progestins, and their antagonists*. Boston: Birkhauser, 1996; 51-71.
60. Feskens EJM, Bowles CH, Kromhout D. Carbohydrate intake and body mass index in relation to the risk of glucose intolerance in an elderly population. *Am J Clin Nutr* 1991; 54: 136-140.
61. Feskens EJM, Virtanen SM, Räsänen L, et al. Dietary factors determining Diabetes and Impaired glucose tolerance. A 20-year follow-up of the Finnish and Dutch Cohorts of the Seven Countries Study. *Diabetes Care* 1995; 18: 1104-1112.
62. Riboli E, Kaaks R. The EPIC Project: rationale and study design. *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*. *Int J Epidemiol* 1997; 26: 6S-14S.
63. Gutierrez Fuentes JA, Gómez-Gerique J, Gómez de la Cámara A, Rubio MA, García Hernández A, Arístegui I. Dieta y riesgo cardiovascular en España (DRECE II). Descripción de la evolución del perfil cardiovascular. *Med Clin (Barc)* 2000; 115: 726-729.
64. Trichopoulou A, Kouris-Blazos A, Wahlqvist ML, et al. Diet and overall survival in elderly people. *BMJ* 1995; 311: 1457-1460.

65. Kouris-Blazos A, Gnardellis C, Wahlqvist ML, Trichopoulos D, Lukito W, Trichopoulou A. Are the advantages of the Mediterranean diet transferable to other populations? A cohort study in Melbourne, Australia. *Br J Nutr* 1999; 82: 57-61.
66. Lasheras C, Fernandez S, Patterson AM. Mediterranean diet and age with respect to overall survival in institutionalized, nonsmoking elderly people. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 987-992.
67. Fortes C, Forastiere F, Farchi S, Rapiti E, Pastori G, Perucci CA. Diet and overall survival in a cohort of very elderly people. *Epidemiology* 2000; 11: 440-445.
68. Stephens NG, Parsons A, Schofield PM, et al. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease. Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). *Lancet* 1996; 347: 781-786.
69. Rapola JM, Virtamo J, Ripatti S, et al. Randomised trial of alpha-tocopherol and beta-carotene supplements on incidence of major coronary events in men with previous myocardial infarction. *Lancet* 1997; 349: 1715-1720.
70. Virtamo J, Rapola JM, Ripatti S, et al. Effect of Vitamin E and Beta-Carotene on the Incidence of Primary Nonfatal Myocardial Infarction and Fatal Coronary Heart Disease. *Arch Intern Med* 1998; 158: 668-675.
71. GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999; 354: 447-455.
72. Yusuf S, Dagenais G, Pogue J, Bosch J, Sleight P. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. The Heart outcomes prevention evaluation study investigators. *N Engl J Med* 2000; 20: 154-160.
73. Collaborative Group of the Primary Prevention Project (PPP). Low-dose and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. *Lancet* 2001; 357: 89-95.
74. Stampfer MJ, Hennekens CH, Manson JE, Colditz GA, Rosner B, Willett WC. A prospective study of vitamin E consumption and the risk of coronary disease in women. *N Engl J Med* 1993; 328: 1444-1449.
75. Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A, Giovannucci E, Colditz GA, Willett WC. Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. *N Engl J Med* 1993; 328: 1450-1456.

76. Knekt P, Reunanen A, Jarvinen R, Seppanen R, Heliovaara M, Aromaa A. Antioxidant vitamin intake and coronary mortality in a longitudinal population study. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 1180-1189.
77. Kushi LH, Folsom AR, Prineas RJ, Mink PJ, Wu Y, Bostick RM. Dietary antioxidant vitamins and death from coronary disease in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1996; 334: 1156-1162.
78. Watkins ML, Erickson JD, Thun MJ, Mulinare J, Heath CW. Multivitamin use and mortality in a large prospective study. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 149-162.
79. Rimm EB, Ascherio A, Giovannucci EL, Spiegelman D, Stampfer MJ, Willett W. Vegetable, fruit, and cereal fiber intake and risk of coronary risk disease in men. *JAMA* 1996;275:447-451.
80. Fehily AM, Yarnell JWG, Sweetnam PM, Elwood PC. Diet and incident ischaemic heart disease: the Caerphilly Study. *Br J Nutr* 1993; 69: 303-314.
81. Pietinen P, Rimm EB, Korhonen P, et al. Intake of dietary fiber and risk of coronary disease in a cohort of Finnish men: the Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study. *Circulation* 1996; 94: 2720-2727.
82. Wolk A, Manson JA, Stampfer MJ, et al. Long-term Intake of Dietary Fiber and Decreased Risk of Coronary Heart Disease Among Women. *JAMA* 1999; 281: 1998-2004.
83. Kushi LH, Meyer KA, Jacobs DR. Cereals, legumes, and chronic disease risk reduction: evidence from epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 451S-458S.
84. Gaziano JM, Manson JE, Branch LG, Colditz GA, Willett WC, Buring JE. A prospective study of consumption of carotenoids in fruits and vegetables and decreased cardiovascular mortality in the elderly. *Ann Epidemiol* 1995; 5: 255-260.
85. Gillman MW, Cupples LA, Gagnon D, et al. Protective effect of fruits and vegetables on development of stroke in men. *JAMA* 1995; 273: 1113-1117.